

Hershberg, Uri / Efroni, Sol

Układ odpornościowy a inne systemy poznawcze

Archiwum IPE, 119-143

2021

Artykuł został opracowany do udostępnienia w internecie przez **Muzeum Historii Polski** w ramach prac podejmowanych na rzecz zapewnienia otwartego, powszechnego i trwałego dostępu do polskiego dorobku naukowego i kulturalnego. Artykuł jest umieszczony w kolekcji cyfrowej **bazhum.muzhist.pl**, gromadzącej zawartość polskich czasopism humanistycznych i społecznych.

Text is made available for use in the **open access** version of the **Journal of Polish History**.



Układ odpornościowy a inne systemy poznawcze

Uri Hershberg

*School of Biomedical Engineering
Science & Health Systems*

Drexel University, Philadelphia, USA

Sol Efroni

*Institute of Nanotechnology
and Advanced Materials*

Bar-Ilan University, Ramat Gan, Israel

przekład: Ewa Bodal i Nelly Strehlau; konsultancja merytoryczna: Jacek S. Podgórski

(oryginał pt. „The Immune System and Other Cognitive Systems”
opublikowano w 2001 r. w *Complexity*, volume 6, issue 5: 14-21)

In the following pages we propose a theory on cognitive systems and the common strategies of perception, which are at the basis of their function. We demonstrate that these strategies are easily seen to be in place in known cognitive systems such as vision and language. Furthermore we show that taking these strategies into consideration implies a new outlook on immune function calling for a new appraisal of the immune system as a cognitive system.

W prezentowanym artykule proponujemy teorię dotyczącą systemów poznawczych (ang. *cognitive systems*) i wspólnych strategii postrzegania, które leżą u podstaw ich działania. Pokazujemy, że istnienie tych strategii można bez trudu zaobserwować w znanych systemach poznawczych, takich jak widzenie i język. Co więcej, wykazujemy, że wzięcie tych strategii pod uwagę narzuca nowy pogląd na funkcję odporności, wykazując zapotrzebowanie na nową ocenę układu odpornościowego jako systemu poznawczego.

Staje się jasne, że dziedzina immunologii zbliża się do zmiany paradygmatu. Większość badaczy zgadza się co do tego, że układ odpornościowy stanowi skomplikowany system zarówno ze względu na swoją budowę, jak i zachowanie. Tymczasem najbardziej popularne koncepcje funkcji odpornościowych traktują układ odpornościowy w sposób mechaniczny i redukcjonistyczny. Według teorii selekcji klonalnej funkcją układu odpornościowego jest pokonywanie patogenów. Identyfikuje on i niszczy obce antygeny. Rozpoznawanie obcego możliwe jest dzięki temu, że w fazie prenatalnej rozwoju układu odpornościowego usuwane są wszystkie receptory rozpoznające to, co własne.

Wszystko, co receptor odpornościowy identyfikuje, „musi być wrogiem” (Burnet 1957: 67–69). Temu popularnemu pogładowi przeciwstawia się coraz więcej głosów twierdzących, że należy zmienić lub odrzucić teorię selekcji klonalnej. Tak uproszczona ocena funkcji układu odpornościowego i jego sposobu działania jest niemożliwa do obronienia, ponieważ na poziomie molekularnym jesteśmy blisko spokrewnieni z atakującymi nas patogenami. Należy uznać układ odpornościowy za system integrujący, posiadający umiejętność dostrzegania wzorców i rozumienia kontekstu (Cohen 2000; Langman, Cohn, red. 2000: 189–195). W kontekście tej polemiki na temat układu odpornościowego, przedstawiamy naszą teorię dotyczącą systemów poznawczych i twierdzimy, że układ odpornościowy powinien być uznawany za system poznawczy.

Określenie „system poznawczy” jest używane w wielu dziedzinach do opisywania różnych zdolności używanych przez nas i przez inne organizmy, by postrzegać i oddziaływać na świat. Pomimo jego szerokiego zastosowania, określenie to nie zostało jeszcze zdefiniowane w sposób, jaki pasowałby do wszystkich przypadków, w których jest ono używane.

Proponujemy poniższe kryterium odróżniające systemy poznawcze i niepoznawcze: w systemach poznawczych wrażliwość (ang. *sensitiveness*) percepcyjna systemu nie jest wyznaczana wyłącznie przez jego budowę, ale wymaga interakcji ze swoim środowiskiem, aby określać konkretną wrażliwość systemu.

Proponujemy ogólną teorię zasad leżących u podłoża systemów poznawczych, ich postrzegania w zakresie danego otoczenia oraz sposobu, w jaki radzą sobie ze skomplikowanymi formami występującymi w ich środowiskach. Można wyróżnić tu dwie istotne fazy: przygotowawczą (u góry Ryc. nr 1), podczas której system definiuje ogólne znane sobie cechy swojego otoczenia, oraz fazę konkretnych interakcji (na dole Ryc. nr 1), podczas której system poznawczy używa wiedzy o ogólnych cechach do interakcji z otoczeniem w specyficznych sytuacjach. Te fazy nie występują w porządku chronologicznym z natury i zachodzą podczas każdej interakcji systemu poznawczego z jego otoczeniem.

Systemy poznawcze są z natury swej budowy skłonne do postrzegania pewnych aspektów otoczenia. Owe skłonności powodują, że systemy te nastawione są na postrzeganie ogólnych cech tego otoczenia i ucieleśniających je wzorców. System poznawczy nabywa jednak tylko takie ogólne cechy, których zasadność zostaje potwierdzona przez jego wstępne interakcje ze środowiskiem. Określanie ogólnych cech przez systemy poznawcze nie jest całkowicie zdeterminowane, lecz raczej realizowane poprzez interakcje ze środowiskiem; wzmocnienie ze strony środowiska definiuje ostateczny zestaw ogólnych cech, który układ poznawczy wykorzystuje, by poznać swoje otoczenie. Ogólne cechy

są ważnym aspektem kształtowanej przestrzeni⁵³, dlatego też napotykane są często w znaczących interakcjach z tą przestrzenią. Wzorce takich cech, które są zarówno typowe, jak i wszechobecne w odpowiednim środowisku, są niezwykle przydatne w poznawaniu tego środowiska. Wobec tego nazywamy je *przydatnymi wzorcami* (ang. *useful examples*).

Poprzez konkretne interakcje i na podstawie wcześniejszych skłonności układu pewne ogólne cechy są *potwierdzone* przez swoje *przydatne wzorce* pojawiające się w środowisku. To *potwierdzenie* prowadzi do uformowania pozyskanego zestawu reprezentacji w systemie. Konkretnie kontakty ze środowiskiem zaczynają się od *dekonstrukcji* poprzez *wykrywanie* podobieństw do *przydatnych wzorców* zawartych w *uzyskanym zestawie*. Po tym *wykryciu* następuje ponowne *dopasowanie* i *dostrojenie* do określonych elementów wydarzenia. Kiedy specyficzne elementy wydarzenia zostają zidentyfikowane, następuje *rekonstrukcja* wydarzenia wraz ze skojarzeniem z innymi czynnikami kontekstualnymi *funkcjonalnego/znaczącego* zdarzenia, na które można odpowiednio zareagować i dodać do *pamięci* układu (Te dwie fazy są czasowo przemieszane; obie zachodzą jednocześnie. Każde zetknięcie jest zetknięciem specyficznym, nawet wówczas, gdy układ poznawczy dopiero kreuje swoje rozumienie ogólnych cech. Co więcej, odnośnie do wielu układów poznawczych nie jest jasne, czy ich proces definiowania cech ogólnych kiedykolwiek zupełnie ustaje. „Młode” systemy poznawcze są mniej biegłe w pracy z ogólnymi cechami, z kolei trudniej jest nauczyć „stare” systemy poznawcze nowych sztuczek, ale wszystkie interakcje ze środowiskiem posiadają elementy obu faz).

Dyskusję na temat systemów poznawczych zaczniemy od układu wzrokowego. Układy wzrokowe są zbudowane w sposób odpowiedni do niszy, w której są używane. Widzenie kwiatów przez pszczołę jest inne od naszego. Granice wrażliwości na długość fali i kontrast są w dużym stopniu wbudowane. Jednak widzenie nie jest tylko kwestią wrażliwości na światło. Widzimy, ponieważ nauczyliśmy się, jak to robić; wiemy, za jakimi rzeczami się „rozglądać” i co one znaczą. Ta wiedza jest rozumieniem naturalnego kontekstu widzenia i ogólnych cech bodźca wzrokowego, który napotykamy. Oto przykład, w którym nie pomoże nam nasza wiedza:

Obraz pędzla Salvadora Dali pt. „Widmo twarzy i patera z owocami na plaży” (ang. „Apparition of a Face and Fruit Dish on a Beach”)⁵⁴ pokazuje, jak skomplikowane okazuje się zrozumienie tego, na co patrzymy, kiedy nie mamy naturalnego kontekstu, który powiedziałby nam, za czym powinniśmy się rozglądać. Tytuł „Twarz i patera” może być pewną wskazówką. Dowiedziawszy się, że „Twarz i patera” ukrywa zarys psa, wątpliwe

⁵¹ Kształtowana przestrzeń białka jest analogią powszechnie używaną, by opisać przestrzeń wektorową, w której każdy punkt opisuje konfigurację białka (Perelson, Weisbuch 1997: 1219-1267). Będziemy używać tego określenia w bardziej ogólny sposób, by opisać przestrzeń wektorową różnych modalności poznawczych.

⁵⁴ dostępny na: <http://tinyurl.com/sdalipainting>

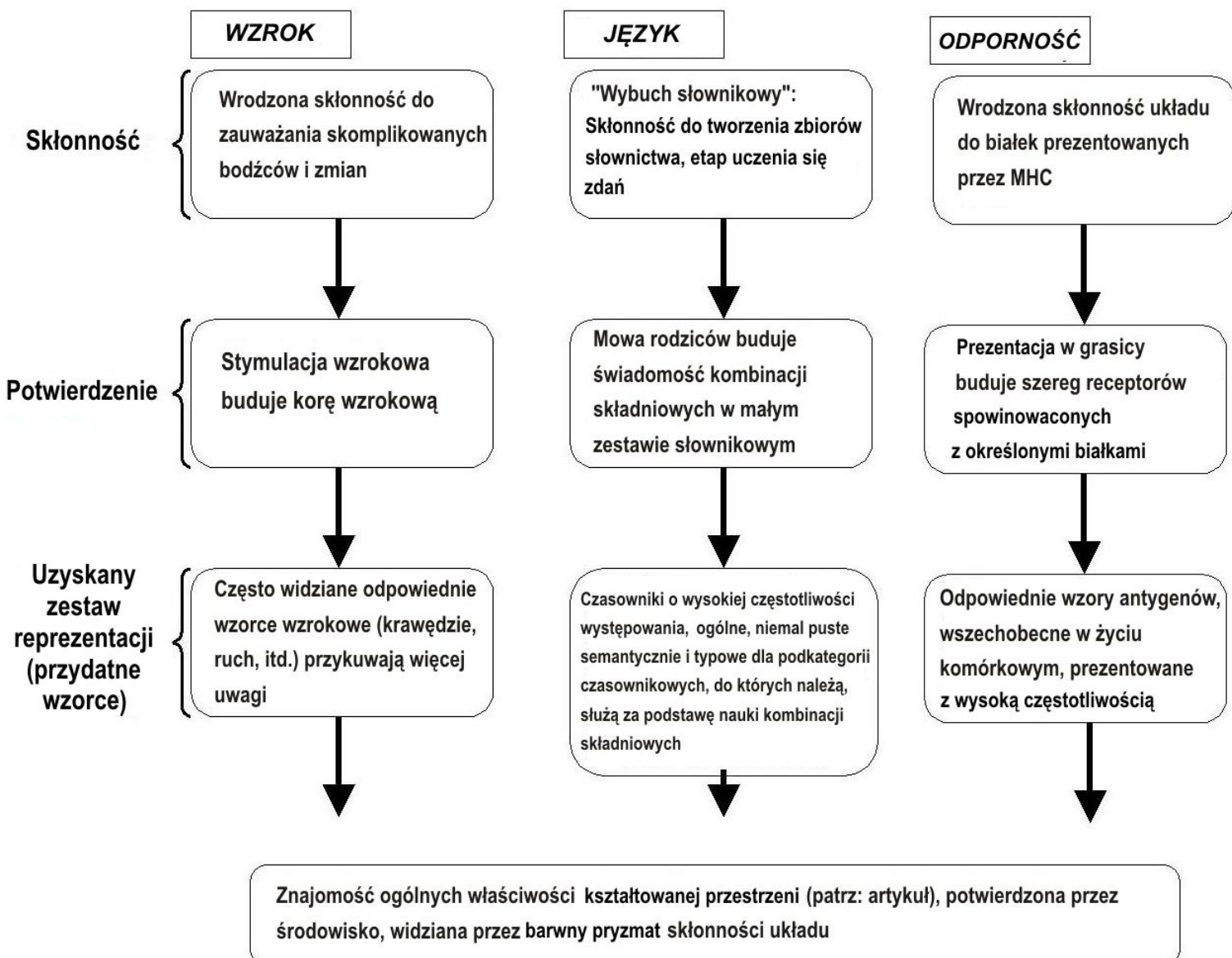
jest, by można było spojrzeć na ten obraz, nie widząc najlepszego przyjaciela człowieka. Nasza wstępna wiedza nie dotyczy konkretnych aspektów każdego bodźca, lecz raczej ich ogólnych cech. Wiedza o ogólnych cechach bodźców wizualnych nie jest czymś, z czym się rodzimy; jest przyswajana poprzez naturalne wystawienie na środowisko. Proces ten zaczyna się od naturalnych działań wzrokowych aparatu wzrokowego i wrodzonego nakierowania uwagi na pewne zjawiska, jak złożone bodźce i ruch; jednak owe wrodzone aspekty nie wystarczają. Dysponując tą *skłonnością*, układ wzrokowy w pierwszych etapach rozwoju tworzy narzędzia, które później pozwolą na akt widzenia.

Rycina 1. Na poniższym wykresie wyjaśniamy naszą teorię systemów poznawczych, wykorzystując w tym celu przykłady wzroku, języka i układu odpornościowego.

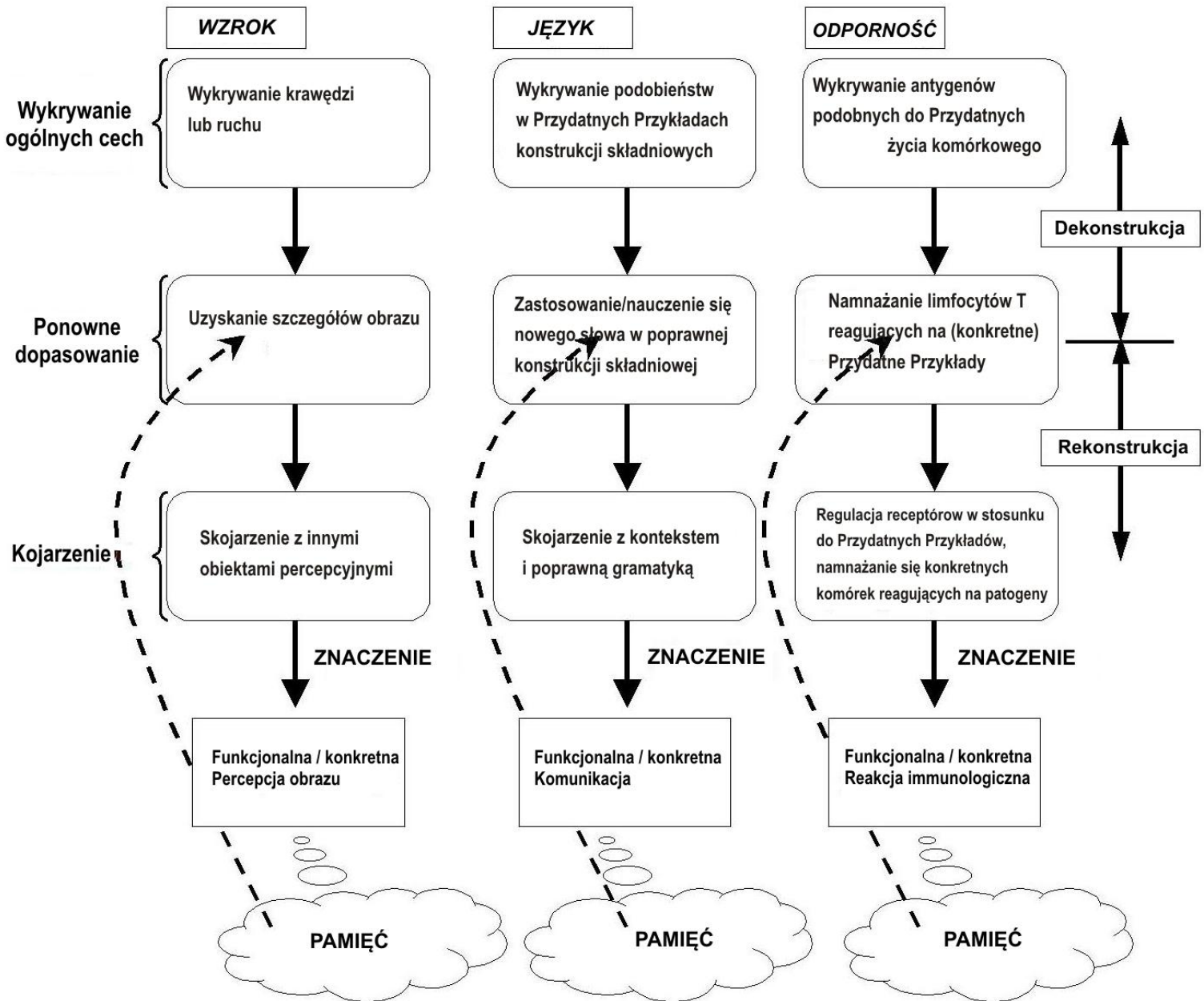
Wykres ukazuje dwie fazy składające się na percepcję poznawczą:

Dwie fazy umożliwiające percepcję poznawczą skomplikowanych wzorców:

1. Faza przygotowawcza układu - Docieranie do ogólnych właściwości



2. Konkretnie interakcje ze środowiskiem



(opracowano na podstawie: Hershberg i Efroni 2001: 15)

Potrzebę tego przygotowawczego etapu oraz istnienie krytycznego okresu dla jego zajęcia można łatwo zauważyć u osób, które od dzieciństwa miały zablokowane rogówki. Osoby takie, jeśli ich rogówka zostanie usunięta za późno, pozostaną funkcjonalnie niewidome, gdyż mimo że mogą reagować na światło, nie potrafią analizować obrazów, które widzą (Clyde 1999) (co można by porównać do życia na obrazie Dalego). Dla tych z nas, którzy mogą widzieć świat, proces uczenia się ogólnych cech jest nienadzorowa-

ny i oparty na istnieniu przydatnych wzorców dla ogólnych cech naturalnie napotykanym bodźców wzrokowych.

Ogólne cechy to te, które są zarówno wszechobecne dla różnych bodźców, jak i pojawiają się w wielu różnych znaczących kontekstach. W przypadku wzroku byłyby to krawędzie czy regularności w skali (Cutting 1986). Ich wysoka częstotliwość oraz przydatność w bardzo naturalny sposób prowadzi do *potwierdzenia*, aż w końcu uzyskujemy układ wzrokowy z osiągniętym zestawem reprezentacji opartych na *przydatnych wzorcach* (etap 1 na Ryc. 1). Ten *osiągnięty zestaw* jest tym, co odtąd umożliwia analizowanie bodźców wizualnych: dekonstrukcję i rekonstrukcję w drugim etapie, który pozwala na zdobywanie właściwego funkcjonalnego rozumienia obrazu i pamięci.

Widzenie zaczyna się raczej od ogólnych właściwości obrazu niż od konkretnych jego cech. W naszym ujęciu jest to faza *wykrywania* (druga połowa Ryc. 1). Widzenie, w przeciwieństwie do fotografowania, odbywa się w obecności wiedzy o tym, które elementy obrazu są istotne. Krawędzie, ruch i inne „przyciągające wzrok” elementy „sugerują” układowi wzrokowemu, gdzie należy patrzeć. Kiedy ta faza *wykrywania* i *dekonstrukcji* kończy się, układ wzrokowy może dostosować się do konkretnego obrazu, którym się zajmuje, i skojarzyć go z aktualnym kontekstem. Nadaje to znaczenie bodźcowi i pozwala uzyskać funkcjonalny obraz, zarazem poszerzając wiedzę o świecie wizualnym dzięki pamięci.

Fakt, że nasze umiejętności wzrokowe są oparte na naszym postrzeganiu ogólnych cech bodźców wizualnych i niemożliwe do oddzielenia od niego, można łatwo dostrzec w rodzajach zwodzących nas złudzeń. Filmy, animacje i obrazy są dobrymi kopiami naturalnych obrazów jedynie w tym sensie, że uchwyciły ogólne cechy świata wizualnego.

Należy zwrócić uwagę na różne skale związane z dwiema fazami omówionymi dotąd w kontekście wzroku. Pierwszy etap – przygotowywania i docierania do uzyskanego zestawu – jest etapem, który odpowiada na pewien „wkład” zewnętrzny, lecz robi to w czasie znacznie dłuższym niż czas potrzebny na przetworzenie nowego napływu informacji, kiedy układ jest w pełni funkcjonalny. Co więcej, etap drugi – konkretna interakcja – jest ciągłym procesem zachodzącym przez cały czas, podczas gdy etap pierwszy jest możliwy tylko raz w życiu. Potrzeba dużo czasu, by organizm uformował się [jako całość], lecz gdy on już istnieje, musi on używać swoich mechanizmów na bieżąco, bez opóźnień.

Przykładu systemu poznawczego, w którym wyraźnie można zaobserwować owo oddzielenie w czasie, dostarcza rozwój języka u dzieci. Uczymy się mówić jako niemowlęta i dzieci, a jest to długi i żmudny proces. Jednak gdy język zostaje już przyswojony, kiedy dodajemy nowe słowa do naszego słownika, uczenie się ich i ich poprawne używanie to coś, co możemy robić niemal w tej samej chwili. Zajmiemy się tylko jednym

aspektem przyswajania języka: nauką poprawnych kombinacji składniowych, czyli tym, w jaki sposób poznajemy poprawną kolejność słów mogących utworzyć znaczące zdanie. Krok ten jest umożliwiony przez poprzednie etapy rozwoju słuchowego i poznawczego, na które wpływają różne wrodzone i wyuczone skłonności. Określona ilość nabytych i wrodzonych skłonności jest przedmiotem wielu dyskusji w kognitywistyce, których nie będziemy tu omawiać (Ingram 1989). W każdym razie jest oczywiste, że na etapie rozwoju składni układ językowy dysponuje już *skłonnością*, która kładzie podwaliny pod naukę kombinacji składniowych. Można to zaobserwować dzięki temu, że nauka formowania zdań poprzedzona jest zawsze u dzieci etapem gwałtownego wzrostu słownika lub „wybuchu słownikowego”, który powoduje utworzenie się słownika koniecznego dla kombinacji składniowych (Bates i in. 1988).

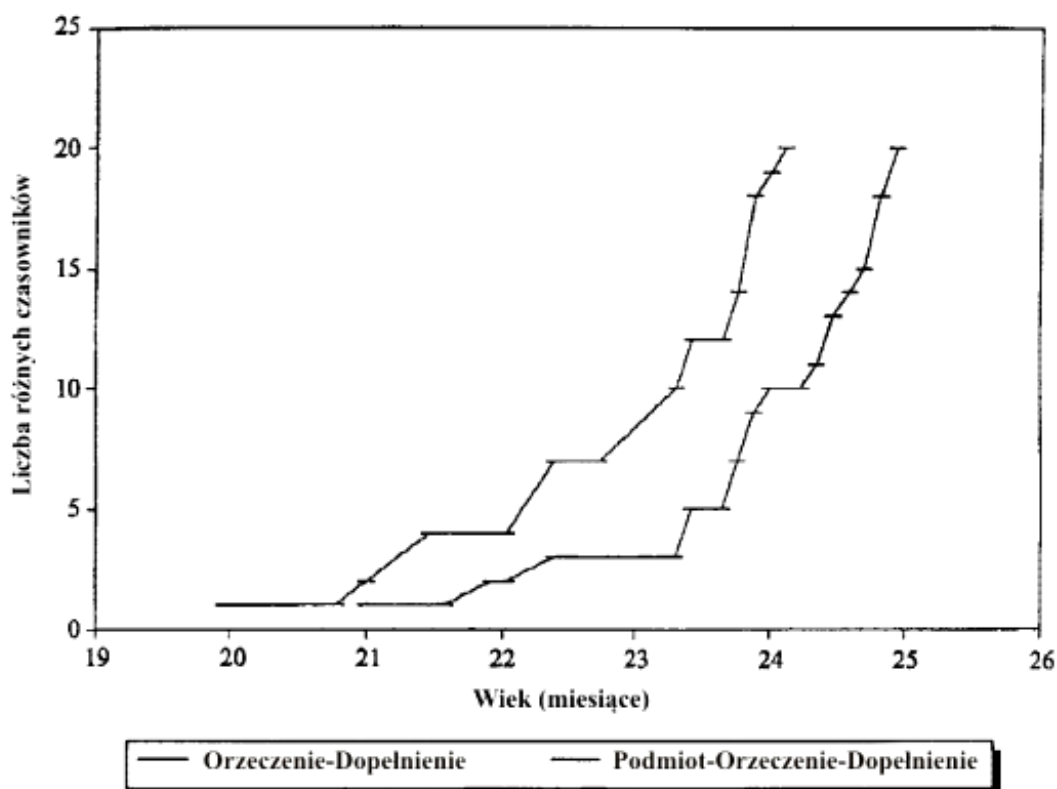
W badaniach na temat użycia czasowników przechodnych i nieprzechodnych w kombinacjach składniowych w rozmowach rodziców z dziećmi zauważono, że rodzice z dużą częstotliwością używają bardzo małego podzbioru czasowników, kiedy mówią do swoich dzieci. Słowa takie jak „chcieć”, „przyjść”, „pójść” i „robić” stanowią znaczną część czasowników używanych w rodzicielskich rozmowach. Wszystkie te często używane czasowniki stosowane są w bardzo ogólnych znaczeniach, niemal pustych semantycznie, i mogą być uznane za podstawowe dla podzbiorów, do których należą. Z kolei wszystkie czasowniki użyte przez dzieci jako pierwsze należą do tej grupy (choć w poszczególnych przypadkach pierwszym czasownikiem dziecka nie musi być słowo najczęściej używane przez jego rodzica). Co więcej, gdy pierwsze czasowniki zostaną wyuczone w ramach pewnych syntaktycznych konstrukcji, prędkość uczenia się innych czasowników w tych samych konstrukcjach, choć niekoniecznie w innych, ulega znacznemu przyśpieszeniu. Dowodziłoby takiego scenariusza, że dziecko uczy się pierwszych dwóch lub trzech przykładów, po których kolejne są znacznie ułatwione (Ninio 1999: 111–131) (Ryc. 2).

W rezultacie, pod wpływem kształtowanej przestrzeni języków, w trakcie normalnej rozmowy dzieci wystawione są na oddziaływanie *przydatnych wzorców* różnych typów kombinacji syntaktycznych i prawidłowego użycia języka. Pierwsze słowa to te bardzo powszechne i posiadające liczne [formy] wykorzystania (mogą wyrazić przeróżne myśli). W ten sposób *przydatne wzorce* języka są potwierdzane, powodując uformowanie się uzyskanego zestawu reprezentacji, który znacznie ułatwia późniejsze identyfikowanie podobieństw do *przydatnych wzorców* i formowanie się poprawnych funkcjonalnych kombinacji składniowych.

Wymienione powyżej badania obejmują naukę nieprzechodnych kombinacji czasownikozależnych i czasowników przechodnych w związkach wyrazowych typu orzeczenie-dopełnienie (OD, ang. VO) i podmiot-orzeczenie-dopełnienie (POD, ang. SVO). Obraz pierwszych wzorców jako *przydatnych* jest dodatkowo wzmacniany przez to, że pierwsze wyuczone słowa nietrudno zidentyfikować jako typowe dla którejś relacji mówiącego ze światem. Podczas uczenia się czasowników nieprzechodnych dzieci mają do czynienia z obiektami nieożywionymi, a kilka pierwszych czasowników wypowiedzianych

w słownych kombinacjach (a więc wyuczonych) zawsze obejmuje kategorie relacji zarówno aktywnych (pójść, przyjść), jak i pasywnych (spaść, spać) (Ninio 1999: 619–653). Kombinacje syntaktyczne typu OD poznawane są przed POD. Poprawa znajomości jednej kombinacji syntaktycznej jest rozłączna od poprawy w drugiej. W przypadku 13 spośród 16 dzieci hebrajskie słowo „raza” (chcieć) było jednym z pierwszych czasowników typu OD (a jeśli do nich nie należało, to z reguły było pierwszym czasownikiem w POD). W przypadku OD, 84,4% pierwszych wypowiedzi stanowiły żądania, podczas gdy przy POD żądania stanowiły 25,9%, a 44,4% objęło opisy tworzenia lub niszczenia przedmiotów. W przypadku uczenia się obu kombinacji syntaktycznych, oprócz poprawnego użycia OD i POD, poznawane są również *przydatne wzorce* relacji dziecka z odłączalnymi obiektami (czyli obiektami, z którymi możemy być połączeni lub rozłączeni). Dziecko uczy się dodawać, usuwać lub utrzymywać obiekty w obrębie swojej „przestrzeni osobistej” (Ninio 1999: 619–653), a w istocie zyskuje uformowany zestaw reprezentacji, użyteczny w kontakcie z przedmiotami i ich abstrakcyjnymi odpowiednikami.

Ryc. 2. Zebrana liczba różnych czasowników w kombinacjach słownych typu OD i POD, wytwarzanych przez podmiot w zależności od wieku (Ninio 1999: 111–131):



(opracowano na podstawie: Hershberg i Efroni 2001: 17)

Statystyczny model języka jest taki, że gdy mówimy do kogoś niemówiącego, używamy takich słów, które stanowią *użyteczne wzorce* i uaktywniają poznawcze zadanie uczenia się. Języki są w taki sposób „skonstruowane”, że gdy mówimy do dzieci, używając prostego języka, wzmacniamy ogólne cechy poprawnej mowy i formułowania zdań, tym

samym umożliwiając nabycie języka. Możliwe, że mamy tu też do czynienia z dowodami na fazę przygotowawczą najbardziej poznawczej z modalności: naszej zdolności do wyrażania myślenia abstrakcyjnego. Wraz z ogólnymi cechami języka, widzimy tutaj, że dzieci uczą się użytecznych wzorców interakcji myślowych z odłączalnymi obiektami i definiują niektóre spośród ogólnych cech myślenia abstrakcyjnego.

Wykazawszy, jak działa nasza teoria w przypadku systemów powszechnie uznawanych za poznawcze, dochodzimy wreszcie do układu odpornościowego. Ten aspekt naszej teorii, to znaczy traktowanie układu odpornościowego jako poznawczego, stanowi naszym zdaniem najbardziej kontrowersyjny jej element i zarazem największą jej wartość w porównaniu z obecnym paradygmatem, teorią selekcji klonalnej. Mamy nadzieję wykazać, powołując się na różne źródła we współczesnych badaniach, że obecna wiedza na temat układu odpornościowego i jego interakcji z antygenowymi/molekularnymi wzorcami naszego ciała domaga się potraktowania tego układu jako poznawczego.

Układ odpornościowy posiada zdolność rozpoznawania konkretnych wydarzeń i zmian w ciele. Ciało jest otoczeniem układu odpornościowego. Interakcja zachodzi w tym otoczeniu na poziomie komórkowo/molekularnym. Dochodzi do niej dzięki licznym typom komórek, jak również substancji efektorowych i sygnalizujących, spośród których wielu jeszcze nie zidentyfikowano i nie zrozumiano [sposobu ich działania]. Niemniej, najogólniej biorąc – zbiór komórek składających się na układ odpornościowy można określić jako populację komórek zwanych limfocytami. Dwie najważniejsze ich grupy nazywane są limfocytami B i limfocytami T.

Obie te grupy komórek dysponują unikalną zdolnością tworzenia receptorów, które mimo pochodzenia z tego samego materiału genetycznego używają różnych jego kombinacji, by stworzyć ogromną różnorodność wyjściowych form. Forma receptora, tak jak u wszystkich białek zależna od sekwencji pewnego genu, implikuje formę i rodzaj molekuly, która będzie aktywowała ów receptor. Zatem ta genetyczna różnorodność daje układowi odpornościowemu potencjalną możliwość posiadania receptorów mogących rozpoznawać niemal nieskończoną liczbę kształtów molekularnych. Częsteczki rozpoznawane przez receptory odpornościowe zwane są powszechnie antygenami. Obszar wewnątrz antygeny, do którego przyczepiają się receptory, zwany jest epitopem. Pojedynczy antygen może mieć kilka różnych epitopów.

Receptory limfocytów B rozróżniają substancje zewnątrzkomórkowe. Receptory limfocytów T rozróżniają substancje wewnątrzkomórkowe poprzez interakcje z wyspecjalizowanymi białkami prezentującymi antygeny, znanymi jako receptory głównego układu zgodności tkankowej (ang. *major histocompatibility complex* – MHC) (Germain, Stefanova 1999: 467–522), których ekspresja zachodzi na powierzchni każdej komórki ciała. MHC prezentują fragmenty białek wewnątrzkomórkowych, w rezultacie odzwierciedlając wewnętrzny stan komórki. Razem limfocyty T i B mogą

rozdzielić większość substancji wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych. Rozróżnianie patogenów i różnych zdarzeń immunologicznych przez układ odpornościowy oraz reakcja na nie zależy od wspólnej reakcji limfocytów T i B w konkretnym przypadku (Langman, Cohn 2000: 189–195).

Próbując dopasować układ odpornościowy do naszej teorii układów poznawczych, czynimy tu uwagę na temat rodzaju *repertuaru* receptorów, który układ odpornościowy formuje w ramach swojej potencjalnej zmienności.

Potencjalny repertuar receptorów jest ogromny, mieści się pomiędzy 10^{11} dla limfocytów B i 10^{16} dla limfocytów T (Perelson, Weisbuch 1997: 1219–1267). Jako że układ (u myszy) odpornościowy zawiera jedynie 10^8 każdego rodzaju komórek i każda pojedyncza komórka ma tylko jeden typ receptora, jest jasne, że dany repertuar receptorów również jest mniejszy. Jeśli w repertuarze układu odpornościowego miałby się znaleźć każdy receptor, który może zostać przezeń wygenerowany, to w przypadku szczura oznaczałoby to konieczność posiadania śledziony siedemdziesiąt razy większej od całego ciała szczura (Mason 1998: 395–404). Jaki zatem rodzaj repertuaru faktycznie istnieje i jakie czynniki mają znaczenie w jego formowaniu?

Jak wspomnieliśmy powyżej, immunologia znajduje się w trakcie zmiany paradygmatu. Szczególnie szeroka debata toczy się na temat sposobu, w jaki układ odpornościowy rozróżnia wzorce molekularne ciała od obcych patogenów (Langman, Cohn, red. 2000). Nie wgłębimy się tutaj we wszystkie aspekty tej dyskusji. Ujmując sprawę najprościej, obecny podręcznikowy pogląd na odporność, czyli teoria selekcji klonalnej utrzymuje, że wszystko, co zostaje rozpoznane przez receptory komórek odpornościowych, stanowi obcy patogen. Zgodnie z teorią selekcji klonalnej dochodzi do tego w następujący sposób: podczas rozwoju embrionalnego komórki odpornościowe tworzone są przypadkowo i każda z nich reaguje na inny antygen. Te komórki, które są nośnikami receptorów wiążących się z antygenami swoistymi, na pewnym poziomie powinowactwa lub powyżej niego są eliminowane. Nazywamy to selekcją negatywną. Pod koniec tego procesu te receptory, które przetrwały, mogą być aktywowane wyłącznie przez obce patogeny (Burnet 1957: 67–69; Janeway i in. 1999).

Tak wygląda niezwykle elegancka i prosta, klasyczna teoria redukcjonistyczna. Tłumaczy ona, w jaki sposób tworzymy repertuar, który z jednej strony potrafi identyfikować patogeny, a z drugiej nie reaguje błędnie na wzorce molekularne naszego ciała. Jest to też bardzo mechanistyczny pogląd na działanie układu odpornościowego. Jedną z poważnych implikacji tej teorii jest to, że autoagresja komórek – reakcja receptorów odpornościowych na swoiste antygeny ciała – jest czymś, co istnieje jedynie jako patologia i nie występuje w prawidłowo funkcjonującym układzie odpornościowym ani w zdrowym ciele. Nawet gdybyśmy nie zamierzali wykazać, że układ odpornościowy funkcjonuje jak system poznawczy, w teorii można się doszukać poważnego problemu. Założenie, że kluczową rolę odgrywa eliminacja swoistego repertuaru, pomija całkowicie inne funkcje

układu odpornościowego istotne dla swoistości, odpowiedzialne za leczenie ran czy walkę z rakiem (Cohen 2000; Paul 1998).

Kilka powszechnie znanych aspektów detekcji immunologicznej, co do których zgadzają się nawet najbardziej zawzięci zwolennicy teorii selekcji klonalnej, zdaje się sugerować, że układ odpornościowy działa jak system poznawczy. Po pierwsze, jest to potrzeba wspólnej stymulacji limfocytów B i T dla wywołania reakcji odpornościowej, a po drugie – fakt, że limfocyty B reagują na informacje zewnątrzkomórkowe, a limfocyty T na informacje wewnątrzkomórkowe. Razem to wskazuje na reakcję odpornościową skierowaną na określone wzorce, jak i kontekst.

Jeśli traktujemy układ odpornościowy jako system poznawczy, idea budowania repertuaru w sposób proponowany przez teorię selekcji klonalnej staje się mniej prawdopodobna. Środowisko układu odpornościowego zbudowane jest w całości z komórek zarówno endo-, jak i egzogennych, które znajdują się w ciele podczas kontaktu. Co więcej, całe to komórkowe i wirusowe życie zbudowane jest z podobnych elementów strukturalnych. Nie istnieje żaden wbudowany molekularny wskaźnik, który umożliwi odróżnianie substancji organicznych naszego ciała od tych należących do innych organizmów. Usunięcie wszystkich receptorów odnoszących się do własnego organizmu równałoby się usunięciu wszystkich receptorów odnoszących się do wszystkich cech wspólnych dla całego życia komórkowego. Konstruowanie układu, który musi rozpoznawać ważne cechy tego środowiska, lecz jest ślepy na ogólne cechy (stanowiące te rzeczy, które są wszechobecne w środowisku), przypomina konstruowanie ludzkiego układu wzrokowego, który nie może dostrzec krawędzi.

Proponujemy tu model układu odpornościowego jako systemu poznawczego. To pociąga za sobą pewne kwestie związane ze sposobem, w jaki układ odpornościowy jest przygotowywany i w jaki wykrywa swoje środowisko (patrz Ryc. 1). Jak wykazaliśmy odnośnie do wzroku i języka, przygotowywanie układu i konstruowanie ukształtowanego zestawu reprezentacji zaczyna się od realizacji wrodzonych systemowych skłonności czy tendencji. W tym przypadku byłyby to zapewne genetycznie przekazana skłonność do prezentowania pewnych wzorców białek, które są używane do tworzenia repertuarów receptorowych. Te przydatne wzorce byłyby, tak jak przy wzroku czy języku, wzorcami ogólnych cech żywego molekularnego środowiska. Powinny zatem być wzorcami swoistymi, które powodują pozytywny wybór receptorów o przynajmniej minimalnym powinowactwie z owymi wzorcami.

Spodziewalibyśmy się zatem odkryć, że począwszy od pierwszego przypadkowo wygenerowanego zestawu receptorów, dorosły repertuar receptorów odpornościowych tworzony jest przez połączenie pozytywnej i negatywnej selekcji, przy użyciu konkretnych swoistych wzorców molekularnych.

Częściowo powodem, dla którego teoria selekcji klonalnej musi ulec zmianie, jest to, że pozytywna selekcja najwyraźniej jest ważna dla tworzenia dojrzałych repertuarów za-

równy w limfocytach B, jak i T (Hayakawa i in. 1999: 113–116; Sebzda i in. 1999: 829). Jest to zwłaszcza widoczne w limfocytach T. Istnieje zgoda co do jednej formy selekcji pozytywnej w limfocytach T, nawet w teorii selekcji klonalnej. Limfocyty T muszą mieć minimalne powinowactwo z przynajmniej jednym swoistym antygenem — czyli receptorami głównego układu zgodności tkankowej (MHC) — jeśli mają funkcjonować. Jednak wydaje się, że rozpoznawanie swoistego MHC nie jest jedynym rodzajem samorozpoznawania koniecznym dla właściwego rozwoju limfocytów T; w rzeczy samej, białka zagnieżdżone w MHC w trakcie selekcji wpływają na pozytywne wyniki tej selekcji (Barton, Rudensky 1999: 67–70). Co więcej, przy użyciu technik inżynierii genetycznej wykazano, że układ odpornościowy zbudowany z mniejszej liczby rodzajów fragmentów [epitopów], prezentowanych przez MHC w kontekście selekcji pozytywnej, będzie miał mniej zróżnicowany repertuar limfocytów T (Barton, Rudensky 1999: 67–70). Selekcja limfocytów T w pewnych granicach powinowactwa z receptorami MHC raz fakt, że receptory MHC prezentują jedynie fragmenty pewnych białek (Germain, Stefanova 1999: 467–522), wspólnie ukazują możliwy mechanizm, za pomocą którego układ odpornościowy kieruje swoją uwagę na pewną grupę wzorców podczas tworzenia repertuaru receptorów.

Do jakich *przydatnych wzorców* ma skłonność MHC? Nie scharakteryzowano jeszcze ściśle określonych rodzaje białek, których fragmenty są prezentowane przez MHC. Zastanówmy się jednak, biorąc pod uwagę *skłonność*, co składałoby się na *potwierdzone przydatne wzorce* i dla jakiego środowiska tworzą one uzyskany zestaw? Jak już wspominaliśmy, środowiskiem układu odpornościowego jest życie komórkowe ciała. Elementy kandydujące do miana *przydatnych wzorców* musiałyby spełniać następujące cechy: być częścią każdej komórki; skoro mają stanowić aż tak ważną część układu odpornościowego, muszą być one obecne od początku jego rozwoju; powinny odgrywać istotną rolę w momentach stresu (inaczej nie mogłyby działać w warunkach ekstremalnych, typowych dla reakcji immunologicznej).

Istotnie, można znaleźć taki zestaw. Odpowiada on grupie antygenów, które Cohen określił mianem „antygenów homunkularnych” (2000), które należą do grupy białek zwanych *domowymi* (ang. *housekeeping*) lub *utrzymującymi* (ang. *maintenance*) [red.: białka metabolizmu podstawowego]. Białka tego typu są niezbędne we wszystkich komórkach, ponieważ są odpowiedzialne za działanie metabolizmu energetycznego, budowanie białek i podstawowe manipulacje genetyczne.

Jedną ze szczególnie interesujących grup są białka szoku termicznego (HSP). HSP należą do większej grupy białek zwanych *opiekuńczymi*, niezbędnych do prawidłowej budowy i zwijania białek. HSP pomagają komórkom zachowywać właściwą formę (i działanie) białek w różnych stanach zagrożenia i w stresie. Sytuacje, gdy ekspresja HSP wzrasta w obecności czynników stresowych, wiążą się też z reakcją immunologiczną. Samo to wystarczyłoby, aby uznać HSP za *przydatne wzorce* dla układu odpornościowego, lecz wskazuje na to również fakt, że w związku z powszechnością stanów wyjątkowych we wszystkich środowiskach, HSP są niezbędne i ulegają ekspresji we

wszystkich komórkach. W rzeczy samej białka te są powszechne w komórkach w obecności czynników stresowych, przez co są silnie utrwalane w toku ewolucji od prokariotów do organizmów wielokomórkowych (Gupta Redhay 1998: 1435–1491). Wszystko to wskazuje na to, że HSP stanowią część przydatnych wzorców budujących *uzyskany zestaw*, na bazie którego prowadzone jest wykrywanie.

Zaproponowawszy ten potencjalny *uzyskany zestaw* (antygeny homunkularne), możemy przejść do mechanizmu wykrywania. Jeśli układ odpornościowy zachowuje się zgodnie z proponowaną przez nas teorią, spodziewamy się kilku elementów zachowania immunologicznego. Pokazaliśmy właśnie, że geny ogólnie zarządzające, a szczególnie HSP, byłyby dobrymi kandydatami do miana *przydatnych wzorców*, co wskazywałoby na to, że układ odpornościowy i jego receptory zachowywałyby się tendencyjnie w swej reakcji do tych białek w trakcie reakcji na środowisko i wykonywania funkcji immunologicznych. Wydaje się to prawdziwe przynajmniej w przypadku HSP. Wykazano, że receptory reagujące na różne rodzaje Endo- i egzogennych HSP są istotne w reakcji immunologicznej. W przeglądzie Cohena i Younga na temat reakcji immunologicznych na HSP ukazali oni, że podczas niemal każdej reakcji na bakterie i pasożyty rozpoznany antygen jest rodzajem HSP (1999: 105–110). W innych czynnościach immunologicznych pokazano, że limfocyty T reagujące na konkretne białka swoiste, na przykład HSP60 i MBP (istotny element tkanki nerwowej), zwiększają regenerowanie się skóry i tkanki nerwowej (Moalem i in. 2000: 189–197; Schwartz, Cohen 2000: 265–268; Abulafia-Lapid, i in. 1999: 121–129; Kipnis i in. 2000: 7446–7451).

Jeśli układ odpornościowy rzeczywiście działa jako system poznawczy, tak jak to opisaliśmy, wówczas mechanizmy odpornościowe *wykrywania* powinny obejmować sposób wykrywania ogólnych cech środowiska, jak również mechanizm umożliwiający dopasowywanie do konkretnych zdarzeń. Powinno to pozwalać na dekonstrukcję i rekonstrukcję „obrazu” odpornościowego. Spodziewamy się zatem, że dojrzały repertuar receptorów zbudowany będzie tak, by na średnim poziomie powinowactwa reagował w degeneratywny sposób na kilka swoistych antygenów. Repertuar ten nie zmieni się w znacznym stopniu podczas życia. Oprócz tego spodziewamy się repertuaru nieswoistych-reaktywnych receptorów, który zmienia się i ewoluuje na przestrzeni czasu, podczas gdy układ odpornościowy będzie napotykał patogeny i ewoluował w ciągu całego życia.

Zarówno limfocyty T, jak i B posiadają wysoce wyspecjalizowane repertuary receptorów reakcji krzyżowej i reagują degeneratywnie na swoiste antygeny. Repertuary te pozostają na stałych poziomach w ciągu całego życia (Mason 1998: 395–404; Lacroix-Desmazes i in. 1998: 117–137). Limfocyty B posiadają dodatkową zdolność: gdy zostaną aktywowane przez wrodzony repertuar odpornościowy, rozpoczynają proces szczególnego dostosowywania zwany dojrzewaniem powinowactwa (Paul 1998), w wyniku którego tworzą one wysoce specyficzne i precyzyjne receptory reagujące na konkretne antygeny. Limfocyty B wykazują wyraźną różnicę między repertuarem auto-reaktywnym, stałym na przestrzeni życia, a zmieniającą się grupą receptorów stanowią-

cych wynik interakcji układu odpornościowego z różnymi zdarzeniami odpornościowymi (Lacroix-Desmazes i in. 1998: 117–137). Limfocyty B, rozrastający się repertuar skierowany na konkretne patogeny podczas życia organizmu, utrzymują stały poziom repertuaru receptorów reakcji krzyżowej [reagujących na własne antygeny], być może w drodze interakcji z mniej zmiennym repertuarem limfocytów T.

Wobec tego stabilność repertuarów limfocytów T oraz płynność repertuarów limfocytów B mogą stanowić sposób umożliwiający zajście procesów *wykrywania* i *ponownego dopasowania*, podczas koncentrowania się na *uzyskanym zestawie* molekularnego życia (antygenów homunkularnych).

Istnienie receptorów auto-reaktywnych nie oznacza od razu reakcji autoimmunologicznej układu odpornościowego w zdrowym organizmie. Oznacza to, że takiego zdarzenia uniknięto nie przez brak auto-reaktywnych receptorów odpornościowych, ale raczej przez ich ściśle kontrolowane występowanie.

Chociaż nie opisaliśmy dokładnych komórkowych mechanizmów wykrywania i interakcji, uznajemy naszą argumentację za wystarczającą, aby uzasadnić traktowanie układu odpornościowego jako układu poznawczego.

Zdolność układu odpornościowego do funkcjonowania jest zależna od jego rozumienia środowiska w sposób poznawczy i jego umiejętności rozróżniania skomplikowanych wzorców, które napotyka. „Światem” funkcji odpornościowej jest ciało, w którym ma ona miejsce. Jest ono źródłem wzorców, używanych w celu identyfikowania ogólnych właściwości życia komórkowego. Twierdzenia te implikują nowy pogląd na repertuar receptorów w systemie odpornościowym, umożliwiając mu reagowanie na zmieniające się i nieoczekiwane wzorce.

Swoistość [każdego żywego organizmu] jest źródłem wzorców i w ostateczności układ odpornościowy „wie”, że ma nie reagować na wzorce własne. Mogłoby tak się dziać dlatego, że układ odpornościowy nie ma receptorów swoistości, więc w konsekwencji nie „widzi” jej. Sugerowalibyśmy jednak coś innego: układ odpornościowy ma bowiem wiele receptorów wrażliwości na to, co własne, jednakże ich interakcje są takie, że rozpoznają własne wzorce jako to, czym one są: jako tło, na którym malowany jest obraz działań odpornościowych. Reakcja autoimmunologiczna to źródło, a nie nemezis funkcji odpornościowych.

Podsumowując: chociaż użyliśmy przykładów wzroku i języka, aby przybliżyć funkcjonowanie układu odpornościowego, to jednocześnie zebraliśmy zasady, które leżą u podstaw wszystkich systemów poznawczych. Te trzy układy różnią się co do swych poszczególnych części składowych oraz co do konkretnych sposobów, w jakie wchodzą w interakcje ze swoją częścią środowiska. Mimo to łączy je sposób podejścia do kon-

kretnych elementów własnego środowiska, poprzez nabytą wrażliwość na ogólne cechy tego środowiska. Powiedzielibyśmy, że właśnie to czyni je wszystkimi systemami poznawczymi.

Wszystkie systemy poznawcze posiadają wspólną cechę: zdolność do funkcjonowania w nieustannie zmieniającym się środowisku. Konstrukcję układów niepoznawczych cechuje ograniczona, odgórnie narzucona zdolność poznawcza, umożliwiającą reagowanie jedynie na wcześniej zdefiniowane bodźce. W systemach poznawczych istnienie wbudowanej (genetycznej) *skłonności* gwarantuje przyswajanie ogólnych właściwości, których ważność dowiedziono w zakresie poszczególnych etapów ewolucyjnych. Niemniej w ramach potrzeby *potwierdzenia* układ poznawczy zachowuje zdolność do zmiany w czasie swojej „definicji” ogólnych właściwości wraz ze zmianą środowiska. Zdolność modyfikacji wrodzonych skłonności w każdym pokoleniu oraz potrzeba rozwijania rozumienia cech ogólnych związanych z danym środowiskiem stanowią to, co odróżnia funkcje systemów poznawczych i niepoznawczych.

Rozumienie poznawcze wiąże się ze konkretnymi własnościami oraz zdolnością rozpoznawania dużej liczby konkretnych aspektów własnego środowiska. Niemniej jednak, owa zdolność dotycząca wszystkich tych rozmaitych zmiennych aspektów środowiska ma swój początek nie w konkretach dotyczących świata, ale w ogólnikach. Najpierw uczymy się ogólnych metafor, *przydatnych wzorców* ogólnych cech, odnoszących się do świata na wiele różnych sposobów. Gdy są już nabyte, łatwo jest je stosować na różne sposoby w kontaktach z otaczającym nas światem. To, że ogólniki mogą nabierać różnorodnych cech, nie jest przeszkodą w uczeniu się, lecz jednym z głównych powodów, dla których są poznawane pierwsze. Omówiliśmy tutaj wyłącznie trzy systemy, i to w dość pobieżny sposób; jesteśmy jednak przekonani, że badanie innych systemów poznawczych wykaże podobne prawidłowości. Co więcej, przypuszczamy, że w toku badań nad systemami poznawczymi odkrywanie natury ich *przydatnych wzorców* i ogólnych cech, które przejawiają, powie nam wiele o podstawowych funkcjach i zdolnościach owych systemów.

Podziękowania:

Składamy podziękowania Profesorowi Irunowi Cohenowi z Wydziału Immunologii Instytutu Weizmanna w Rechowocie i Profesor Anat Ninio z Wydziału Psychologii Uniwersytetu Hebrajskiego w Jerozolimie. Bez ich uwag i pomocy nie zaczęłyby się formować żadne z tych koncepcji; nie osiągnęłyby też ostatecznego kształtu. Badania te zostały wsparte przez grant z Ministerstwa Nauki w Izraelu.

Bibliografia:

- Abulafia-Lapid, R., Elias, D., Raz, I., Keren-Zur, Y., Atlan, H., Cohen, I.R. 1999. T cell proliferative responses of type 1 diabetes patients and healthy individuals to human hsp60 and its peptides. *J Autoimmun*, 12(2): 121–129.
- Barton, G.M., Rudensky, A.Y. 1999. Requirement for diverse, low-abundance peptides in positive selection of T cells. *Science*, 283(5398): 67–70.
- Bates, E., Bretherton, I., Snyder, L., i Beeghly, M. 1988. *From first words to grammar: individual differences and dissociable mechanisms*. Cambridge University Press.
- Burnet, F.M. 1957. A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *AustJSci*, 20: 67–69.
- Clyde, W.O. 1999. *The human eye*. Sinauer, Sunderland: MA.
- Cohen, I.R. 2000. *Tending Adam's garden*. San Diego: Academic Press.
- Cohen, I.R., Young, D.B. 1991. Autoimmunity, microbial immunity and the immunological homunculus. *Immunol Today*, 12(4): 105–110.
- Cutting, J.E. 1986. *Perception with an eye for motion*. MIT.
- Germain, R.N., Stefanova, I. 1999. The dynamics of T cell receptor signaling: complex orchestration and the key roles of tempo and cooperation. *AnnuRevImmunol*, 17B: 467–522.
- Gupta Redhay, S. 1998. Protein phylogenies and signature sequences: a reappraisal of evolutionary relationships among archaebacteria, eubacteria, and eukaryotes. *Microbiol Mol Biol Rev*, 62(4): 1435–1491.
- Hayakawa, K., Asano, M., Shinton, S.A., Gui, M., Allman, D., Stewart, C.L., Silver, J., Hardy, R.R. 1999. Positive selection of natural autoreactive B cells. *Science*, 285(5424): 113–116.
- Ingram, D. 1989. *Child Language Acquisition: Method, description, and explanation*. Cambridge University Press.
- Janeway, C.A., Travers, P., Walport, M., i Capra, J.D. 1999. *Basic concepts in immunology. Immunobiology: the immune system in health and disease*. Rozdział 1, zwłaszcza Wykres 1.13. (Wyd. 4).
- Kipnis, J., Yoles, E., Porat, Z., Cohen, A., Mor, F., Sela, M., Cohen, I.R., Schwartz, M. 2000. T cell immunity to copolymer 1 confers neuroprotection on the damaged optic nerve: possible therapy for optic neuropathies. *Proc Natl Acad SciUSA*, 97(13): 7446 7451.
- Lacroix-Desmazes, S., Kaveri, S.V., Mouthon, L., Ayouba, A., Malanchere, E., Coutinho, A., Kazatchkine, M.D. 1998. Self-reactive antibodies (natural autoantibodies) in healthy individuals. *J Immunol Methods*, 216(1–2): 117–137.
- Langman, R. E., Cohn, M. red. 2000. *Seminars In Immunology*. 12(3).
- Langman, R.E., Cohn, M. 2000. A minimal model for the self/non-self discrimination: a return to the basics. *Seminars in Immunology*, 12(3): 189–195.

- Mason, D. 1998. A very high level of crossreactivity is an essential feature of the T-cell receptor. *Immunology Today*, 19(9): 395–404.
- Moalem, G., Yoles, E., Leibowitz-Amit, R., Muller-Gilor, S., Mor, F., Cohen, I.R., Schwartz, M. 2000. Auto-immune T cells retard the loss of function in injured rat optic nerves. *J Neuroimmunol*, 106(1–2): 189–197.
- Ninio, A. 1999. Model learning in syntactic development: Intransitive verbs. *International Journal of Bilingualism*, 3: 111–131. (Artykuł w specjalnym numerze nt. Cross-linguistic Studies of Early Grammar, edytowanym przez M.M. Vihman, 1999).
- Ninio, A. 1999. Pathbreaking verbs in syntactic development and the question of prototypical transitivity. *Journal of Child Language*, 26(3): 619–653.
- Paul, W.E. 1998. Affinity maturation. *Fundam Immunol* Rozdział 25. (Wyd. 4).
- Paul, W.E. 1998. Tumor immunology: effector mechanisms in cancer immunity. *Fundamental Immunology* Rozdział 37 (Wyd. 4).
- Perelson, A. S. i Weisbuch, G. 1997. Immunology for physicists. *Rev. Mod. Phys*, 69(4), 1219–1267.
- Schwartz, M., Cohen, I.R. 2000. Autoimmunity can benefit self-maintenance. *Immunol Today*, 21(6): 265–268.
- Sebzda et al. 1999. Selection of the T cell repertoire. *Annu Rev Immunol*, 17: 829.